

THESIS

MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

WIRKUNG VON HÖHE UND KÄLTE
AUF DEN KATECHOLAMINGEHALT DER NEBENNIEREN
VON RATTEN

Uwe Unkhür

AUS DEM BALNEOLOGISCHEN INSTITUT BEI DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
MEDIZINISCHE UND KLIMATOLOGISCHE ABTEILUNG

Vorstand: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens

WIRKUNG VON HÖHE UND KÄLTE
AUF DEN KATECHOLAMINGEHALT DER NEBENNIEREN
VON RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Uwe Unkhür
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. v. BRAUNBEHRENS
Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12.7.1966

MEINEN ELTERN GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0097

GLIEDERUNG

A) EINLEITUNG	7
B) MATERIAL UND METHODEN	8
1) Versuchseinteilung	8
2) Versuchsdurchführung	9
3) Bestimmung der Katecholamine	11
4) Statistische Methoden	14
C) ERGEBNISSE	16
1) Junge Ratten	16
2) Alte Ratten	27
3) Ratten mittleren Alters	28
4) Wärme- und Kälteakklimatisationsversuch	29
D) DISKUSSION	29
E) SCHLUSSBEMERKUNG	32
F) ZUSAMMENFASSUNG	33
G) LITERATURVERZEICHNIS	35

A) EINLEITUNG

Der Einfluss der Höhe auf vielerlei physiologische Vorgänge im Organismus von Tier und Mensch ist unter den verschiedensten Fragestellungen untersucht worden. Die mit relativ einfachen Methoden erfassbaren Zeichen einer Reaktion auf den Höhenreiz haben zu vielfach bestätigten und gesicherten Ergebnissen geführt. Dies gilt besonders für Blutdruck, Puls, Erythrozyten- und Leukozytenzahl, Atemfrequenz und -volumen, Blutgerinnungszeit und anderes mehr.

Noch nicht klargestellt ist der Einfluss der Höhe auf den Adrenalingehalt der Nebennieren, wie in einem Übersichtsreferat von VAN LIERE und STICKNEY in "Hypoxia" (1963) bemerkt wird. Die bis heute durchgeführten und veröffentlichten Untersuchungen erstrecken sich darauf, Tiere verschiedener Art für einen kurzen Zeitraum in simulierte Höhen zu bringen, die durch Verminderung des Luftdrucks in Druckkammern geschaffen wurden.

Ich hatte Gelegenheit, vorliegende Untersuchungen am Physiologischen Institut der Universität Bern in Zusammenarbeit mit dem Balneologischen Institut der Universität München auf der Hochalpinen Forschungsstation Jungfrauoch (3453 m) im Berner Oberland durchzuführen. Dort arbeiteten damals WEIHE und KIKUCHI an Sauerstoffumsatzuntersuchungen in der Leber von Ratten während eines längeren Höhengaufenthalts auf dem Jungfrauoch und ich konnte an den gleichen Tieren den Katecholamingehalt der Nebennieren bestimmen. Die auf diesem Gebiet vorliegenden Ergebnisse widersprechen einander zum Teil: einen Anstieg der Konzentration an Adrenalin in der Nebenniere fanden BINET und LANXADE (1936) bei Hunden, die sich 20-40 Minuten in 10 000 m simulierter Höhe aufgehalten hatten.

EMERSON und VAN LIERE (1938) bemerkten bei Katzen eine 40 %ige Entleerung der Nebennieren nach dreistündigem Aufenthalt in 8 550 m simulierter Höhe. RAAB (1943) kam bei Ratten zu einem ähnlichen Ergebnis, stellte aber nach Verlängerung des Aufenthalts auf 62 Stunden keine Abnahme des Adrenalins fest.

HÖKFELT (1951) fand bei Ratten beiderlei Geschlechts, die 5-8 % Sauerstoff für 15-110 Minuten ausgesetzt waren, nur eine geringe Senkung des Nebennierenadrenalingehaltes; die Veränderungen waren nicht signifikant. Erst im vorigen Jahr wurden erstmals Untersuchungen am Menschen durchgeführt. Bei längerem Höhengaufenthalt in 3 550 m ergaben Untersuchungen von PACE, GRISWOLD und GRUNBAUM (1964) einen rasch einsetzenden Anstieg der Nor-

adrenalinausscheidung bei gleichbleibenden Adrenalinwerten im Harn, während PEYRIN, CIER und FLANDROIS (1964) genau das umgekehrte beobachteten: Anstieg der Adrenalinausschüttung bei gleichbleibenden Noradrenalinwerten. Bei einer Monte Rosa-Expedition (4 560 m) beschrieben dagegen CUNNINGHAM, BECKER und KREUZER (1965) eine Verdoppelung der Plasma- und Urinspiegel der Katecholamine gegenüber Kontrollwerten auf Seehöhe, eine Verdoppelung, die ganz auf Kosten von Noradrenalin ging, das Adrenalin blieb unverändert. Diese unterschiedlichen Reaktionen lassen sich nur durch gleichzeitige Berücksichtigung der Umgebungstemperatur und des Verhaltens der Versuchsobjekte (Arbeitsleistung, Trainingszustand) aufklären. Dafür sprechen Ergebnisse von Tierversuchen am Jungfrauoch (WEIHE 1965 a, b, c). Eine vermehrte Ausscheidung von Katecholaminen ist besonders bei niedrigen Umgebungstemperaturen zu erwarten. Aus diesem Grunde wurden in dieser Arbeit die Tiere unter definierten Umgebungstemperaturen untersucht.

B) MATERIAL UND METHODEN

Die zur Versuchsdurchführung zur Verfügung stehenden Tiere wurden in der in Tabelle 1 angegebenen Weise aufgeteilt:

Versuch 1: Junge Tiere, 1 Monat alt, 1-10 Tage Aufenthalt auf dem Jungfrauoch.

Versuch 2: Wiederholung von Versuch 1 nach 10 Tagen.

Versuch 3: Alte Tiere, ca. 12 Monate alt, 1-10 Tage Aufenthalt auf dem Joch.

Versuch 4: Junge Tiere, 1 Monat alt, Einfluss des Transportes nach Lauterbrunnen (Bahnhof zum Jungfrauoch).

Versuch 5: 5 Monate alte Weibchen, 3 Wochen auf dem Joch.

Versuch 6: 3 Monate alte Tiere, 6 Wochen auf dem Joch bei verschiedenen Temperaturen.

Versuch	+ - Datum	Ort	Tierzahl Geschlecht	Alter (Tg.) bei Versuchsbeginn	Gewicht (g)
1	1. - 10. 4. 64	Bern	17 ♂	36 $\pm$ 2	68 $\pm$ 5
		Joch	29 ♂	36 $\pm$ 2	68 $\pm$ 5
2	19. - 28. 4.	Bern	12 ♂	36 $\pm$ 2	63 $\pm$ 6
		Joch	22 ♂	36 $\pm$ 2	65 $\pm$ 5
3	9. - 18. 4.	Bern	11 ♂	ca. 330	ca. 525
		Joch	12 ♂	ca. 330	ca. 530
4	24. 4. 64	Bern	7 ♂	40 $\pm$ 2	92 $\pm$ 5
		L. br.	8 ♂	40 $\pm$ 2	92 $\pm$ 5
5	14. 4. 64	Bern	10 ♀	ca. 150	ca. 300
	10. 4. 64	Joch	10 ♀		ca. 300
6	3. u. 13. 4.	Joch	32 ♂ + ♀	ca. 100	170-200

Bern 500 - 580 m ü.d.M.

Jungfrau joch 3453 m ü.d.M.

Lauterbrunnen 50 km südlich Berns, am Fuss der Jungfrau

TABELLE 1:

Einteilung der Versuche, Tötungsdatum, Ort der Tötung, Zahl, Geschlecht, Alter und Gewicht der Tiere.

Es wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten, Stamm Füllingsdorf und Bern, verwendet. Sie wurden in Gruppen zu je 10 Tieren in mit Holzspänen ausgelegten Stahlkäfigen (60 x 35 x 20 cm) untergebracht. Futter (Altromin R, Altromin GmbH, Lage-Lippe, Deutschland) und Wasser wurden ad libitum gegeben. Sie wurden täglich um 10,00 Uhr gruppenweise gewogen. Die Temperatur im Tierstall betrug 23°C, die relative Feuchte 40-60 %. Künstliche Beleuchtung erhellte den Tierstall von 7.00 bis 19.00 Uhr. Sechs Tage nach Eintreffen in Bern (24. 3. 64) wurden die Tiere, deren Körpergewichtszunahme erheblich unter dem Mittel der Gruppe lag, eliminiert. Die verbliebenen Tiere wurden zusammen in einen Käfig gesetzt, aus dem sie dann blind herausgegriffen wurden, sodass zwei Gruppen entstanden: die Kontrollgruppe, die in den Tierställen des Physiologischen Instituts (Hallerianum) der Universität Bern (540 m) verblieb und die Jochtiere, welche an diesem Tag (30. 4. 64) in den Tierstall der Hochalpinen Forschungsstation Jungfrau

joch (3450 m) transportiert wurden. Hier herrschten die gleichen Licht-, Temperatur- und Feuchteverhältnisse (Luftbefeuchter "Defensor", Zürich) wie bei der Kontrollgruppe. 24 Stunden nach Ankunft auf dem Joch, sowie nach 3, 5, 7 und 10 Tagen wurden je 6 Tiere durch Dekapitation getötet, jeweils um 10.00 Uhr. Die Nebennieren und der Thymus wurden herausgenommen und auf mg genau gewogen (Mettler-Waage). Die Nebennieren wurden in 5 ml n/10 Schwefelsäure homogenisiert (in geschliffenen Glashomogenisatoren) und nach einer Extraktionszeit (bei 5°C) zwischen 5 und 30 Stunden chemisch untersucht. Die unterschiedlich lange Extraktionszeit hat keinen Einfluss auf den Katecholamingehalt des Gewebes, wie HÖKFELT (1951) nachgewiesen hat. Von den in Bern verbliebenen Kontrolltieren wurden am 30.3. fünf, am 4.4. und am 9.4. jeweils sechs, ebenfalls um 10.00 Uhr, auf die gleiche Weise getötet und die Organe untersucht (Tab. 2).

Datum	30.3.	1.4.	2.4.	3.4.	4.4.	5.4.	6.4.	7.4.	8.4.	9.4.	10.4.	Sm.
Tage auf dem Joch		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Tierzahl Bern	5				6					6		17
Tierzahl Joch		6		6		6		6			5	29

TABELLE 2:

Terminplan für Versuch 1. Datum der Tötung, Anzahl der Tage auf dem Joch, Zahl der jeweils getöteten Tiere und deren Gesamtzahl.

Der gesamte Versuch wurde vom 17.4. - 28.4.64 unter den gleichen Bedingungen wiederholt (Tab. 3).

Datum	17.4.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	Sm.
Tage auf dem Joch		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Tierzahl Bern	4						4					4	12
Tierzahl Joch		4		4		5		4			5		22

TABELLE 3:

Terminplan für Versuch 2. Datum der Tötung, Anzahl der Tage auf dem Joch, Zahl der jeweils getöteten Tiere und deren Gesamtzahl.

Im Anschluss an den Versuch 1 wurde Versuch 3, der Versuch mit den alten Tieren durchgeführt (Tab. 4).

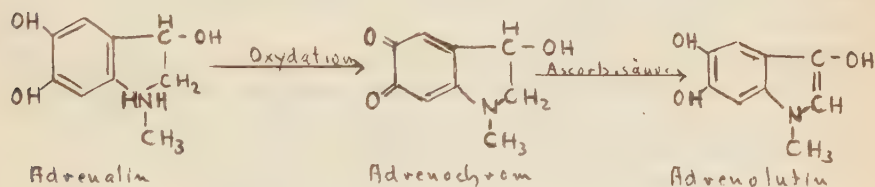
Datum	11.4.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	Sm.
Tage auf dem Joch			1	5				10			
Tierzahl Bern	4				7						11
Tierzahl Joch			4	4				4			12

TABELLE 4:

Terminplan für Versuch 3. Datum der Tötung, Anzahl der Tage auf dem Joch, Zahl der jeweils getöteten Tiere und deren Gesamtzahl.

3) BESTIMMUNG DER KATECHOLAMINE

Es wurde nach einer Methode von VON EULER und FLODING (1955), modifiziert von LAUBER (1964), gearbeitet. Die Katecholamine werden mit Kaliumferricyanid unter Zusatz von Zinksulfat als Katalysator zu Adrenochrom und Noradrenochrom oxydiert und dann mit Ascorbinsäure in stark alkalischer Lösung in die entsprechenden Adrenolutine übergeführt. Diese werden im Fluorimeter quantitativ bestimmt.



Durch Oxydation bei zwei verschiedenen pH-Werten können die beiden Amine nebeneinander bestimmt werden. Unterhalb pH 3,5 bildet sich nur noch ca. 10 % Noradrenochrom gegenüber 100 % bei pH 6. Die Adrenochrombildung verläuft in beiden Bereichen gleich und beträgt jeweils 100 %. Die Blindfluoreszenz erhält man in einem Parallelansatz, wo die Adrenochrome mittels Natronlauge ohne Ascorbinsäure zerstört werden.

Durch Oxydation bei zwei verschiedenen pH-Werten können die beiden Amine nebeneinander bestimmt werden. Unterhalb pH 3,5 bildet sich nur noch ca. 10 % Noradrenochrom gegenüber 100 % bei pH 6. Die Adrenochrombildung verläuft in beiden Bereichen gleich und beträgt jeweils 100 %. Die Blindfluoreszenz erhält man in einem Parallelansatz, wo die Adrenochrome mittels Natronlauge ohne Ascorbinsäure zerstört werden.

Reagenzien:

- 1) Citronensäure/Zinksulfat
35 g Citronensäure + 0,5 g ZnSO_4 , mit aqua dest. ad 1000.
- 2) Natriumbicarbonat 6,6 %ig
- 3) Kaliumferricyanid 0,2 %ig
- 4) Natronlauge 10 %ig
- 5) Ascorbinsäure 1 %ig (jeden Tag frisch anmachen)
- 6) Chininsulfatlösungen als Vergleich bei der Fluorimetrie
- 7) Katecholaminstandard
27,8 mg Noradrenalinbicarbonat
55,5 mg Adrenalin in 5 ml n-HCl ad 500 ml H_2O
1 ml der Stammlösung ad 100 ml mit Citronensäure/Zinksulfat verdünnen:
ergibt 1, μg Adrenalin pro Röhrchen
0,25 μg Noradrenalin

Ausführung:

Die Nebennieren werden in einem Glashomogenisator in 5 ml n/10 Schwefelsäure fein zerrieben, sodass mit freiem Auge kein Gewebeteilchen mehr zu erkennen ist. Nach einer Extraktionszeit von mindestens 10 Minuten wird vor Beginn der Analyse zentrifugiert.

Vorprobe: 0,1 ml des Überstandes wird mit 0,9 ml Citronensäure/Zinksulfat versetzt. Am pH-Meter wird die Lösung mit Natriumbicarbonat auf pH 6 gebracht und die notwendige Bicarbonatmenge ermittelt (= x ml Bicarbonat).

- 1) 8 Reagensgläschen werden nach folgendem Schema aufgestellt:
pH 6 Analyse 1 Analyse 2 Standard 1 Standard 2
pH 3 Analyse 1 Analyse 2 Standard 1 Standard 2
0 Analyse 1 Analyse 2 Standard 1 Standard 2
- 2) In die Analysengläser gibt man 0,9 ml Citronensäure/Zinksulfat (Reagenz 1), in die Standardgläser 0,9 ml Standardlösung (7).
- 3) In alle Gläser 0,1 ml Analysenlösung.
- 4) Die Gläser 6.(pH 6) werden mit der ermittelten (x ml) Bicarbonatmenge (2) versetzt, die übrigen mit der gleichen Menge Wasser.
- 5) 0,4 ml Ascorbinsäure (5) werden mit 24 ml NaOH vermenget.

- 6) Im Abstand von 15 sec. werden alle Gläschen mit 0,1 ml Ferricyanidlösung (3) versetzt. Nach jedem Zusatz gut mischen.
- 7) Genau 3 Minuten nach Zugabe des Ferricyanids gibt man 3 ml Ascorbinsäure/NaOH in die Gläser 6 und 3. In die Gläser 0 kommen 3 ml NaOH ohne Ascorbinsäure.
- 8) Nach gutem Durchmischen der Proben wird im Eppendorfffluorimeter die Fluoreszenz gemessen. Primärfilter 405-436 mμ. Der Wert der Able-
sung "O" ergibt die Blindfluoreszenz, nachdem die Adrenochrome durch NaOH zerstört wurden.

Das Resultat dieser Able-
sung war bei uns immer annähernd 0, sodass wir die Blindfluoreszenz bei der Berechnung unberücksichtigt liessen.

Übersichtsschema des Analysengangs:

die Verteilung der Reagenzien in ml auf die verschiedenen Gläser

	pH 6				pH-3				O			
	A ₁	A ₂	St ₁	St ₂	A ₁	A ₂	St ₁	St ₂	A ₁	A ₂	St ₁	St ₂
Citr. s./ZnSO ₄	0,9	0,9			0,9	0,9			0,9	0,9		
Standardlösung			0,9	0,9			0,9	0,9			0,9	0,9
Analysenlösung	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Bicarbonat	x	x	x	x								
Wasser					x	x	x	x	x	x	x	x
Kaliumferricyanid	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
					3 min. stehen lassen							
Ascorbat/NaOH	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0				
NaOH									3,0	3,0	3,0	3,0

Berechnung:

$$\frac{\mu\text{g Noradrenalin}}{\text{je Paar NN}} = \frac{(A_6 - A_3) \times 12,5}{St_6 - St_3 - (A_6 - A_3)}$$

$$\frac{\mu\text{g Adrenalin}}{\text{je Paar NN}} = \frac{A_3 - 0,1 \times (A_6 - A_3) \times 50}{St_3 - A_3 - 0,1 \times (St_6 - St_3)}$$

A₆ = das Mittel aus A₁ und A₂ bei pH 6

A₃ = das Mittel aus A₁ und A₂ bei pH 3

Entsprechend für St₃ und St₆.

4) STATISTISCHE METHODEN

Für jeden Mittelwert ($\bar{x}$) der Stichproben ($x_1, x_2, x_3, x_4, \dots, x_n$) einer Tiergruppe wurde der mittlere Fehler des Mittelwerts errechnet = $s_{\bar{x}}$.

$$a) \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{N} = \frac{\sum x}{N}$$

$$b) \sum (x - \bar{x})^2 = QS_x$$

$$c) s^2 = \frac{QS_x}{N - 1}$$

$$d) s = \sqrt{\frac{QS_x}{N - 1}}$$

$$e) s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

Beispiel:

$$\begin{aligned} x_1 &= 70 \\ x_2 &= 60 \\ x_3 &= 58 \\ x_4 &= 63 \\ x_5 &= 67 \\ x_6 &= 72 \end{aligned}$$

$$a) \bar{x} = 65$$

$$b) \sum (x - \bar{x})^2 = QS_x = 156$$

$$c) s^2 = \frac{156}{5} = 31,2$$

$$d) s = \sqrt{31,2} = 5,6$$

$$e) s_{\bar{x}} = \frac{5,6}{\sqrt{6}} = 2,3$$

Die Standardabweichung beträgt im Beispiel 5,6 und der mittlere Fehler des Mittelwerts 2,3.

Dieser mittlere Fehler des Mittelwerts ist allen Zahlenwerten in den Tabellen beigelegt und ist in den Figuren als senkrechte Linie auf den Säulen bildlich wiedergegeben.

Zur Prüfung der Unterschiede zwischen den Jochtiergruppen und den entsprechenden Kontrollgruppen auf Signifikanz wurde der Wilcoxon-Test für zwei Stichproben verwendet. Dieser parameterfreie Rangtest eignet sich für das vorliegende Experiment mit seinen relativ kleinen Tiergruppen besonders gut. Er sei an einem Zahlenbeispiel aus der Versuchsreihe erläutert:

das relative Nebennierengewicht betrug für die neun Tiere der Kontrollgruppe: $X_1 = 15,9 \quad 23,8 \quad 19,5 \quad 40,0 \quad 12,2 \quad 18,9 \quad 18,6 \quad 21,5 \quad 21,1$ mg/ 100 g Körpergewicht und betrug für die Tiere die 24 Stunden auf dem Joch waren: $X_2 = 20,8 \quad 27,8 \quad 22,8 \quad 21,7 \quad 24,4 \quad 23,1 \quad 53,2 \quad 50,1 \quad 53,0 \quad 49,0$ mg pro 100 g Körpergewicht.

Es soll geprüft werden, ob und in welchem Mass der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant ist.

Die X_1 - und X_2 -Werte werden gemeinsam nach der Grösse rangiert und erhalten fortlaufende Ordnungszahlen. Die Summe der Ordnungszahlen der X_1 -Werte = $\sum O_1 \longrightarrow T_1$.

$O_{1/2}$	x_1	x_2
1	12,2	
2	15,9	
3	18,6	
4	18,9	
5	19,5	
6		20,8
7	21,1	
8	21,5	
9		21,7
10		22,8
11		23,1
12	23,8	
13		24,4
14		27,8
15	40,0	
16		49,0
17		50,1
18		53,0
19		53,2

Die Ordnungszahlen O_1 der X_1 -Werte sind 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 15, ihre Summe $T_1 = \sum O_1 = 57$.

Die Signifikanzschranken für $T_1 = 57$ sind in Tafeln für $2\alpha = 0,01, 0,02, 0,05, 0,10$ zu finden (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,

6. Auflage). Sie sind bei der für unser Beispiel in Frage kommenden Spalte und Reihe (bei 9 Kontroll- und 10 Versuchstieren) mit 58-122 angegeben. Wenn T_1 kleiner als die untere Signifikanzschranke ist oder sie gerade erreicht, so ist X_1 signifikant kleiner als X_2 (bei unserem Beispiel der Fall), und ist X_1 gleich der oberen Signifikanzschranke (= rechte Zahl) oder grösser, so ist X_1 signifikant grösser als X_2 . Es gilt also:

$$\begin{aligned} X_1 < X_2, & \text{ wenn } T_1 \leq T_{\text{links}} \\ X_1 > X_2, & \text{ wenn } T_1 \geq T_{\text{rechts}} \end{aligned}$$

In unserem Beispiel ist $T_{\text{links}} = 58$ und $T_{\text{rechts}} = 122$ und zwar in der Tafel $2\alpha = 0,01$. Da $T_1 < T_{\text{links}}$ ist auch $X_1 < X_2$. Dieser Unterschied ist (bei $2\alpha = 0,01$) zu 99 % überzufällig.

Im folgenden Text wird bei allen Signifikanzangaben der 2α -Bereich der Signifikanzprüfung in Klammern genannt (z. B. $p < 0,01$).

C. E R G E B N I S S E

1) JUNGE RATTEN (36 Tage alt)

Der tägliche Gewichtszuwachs war auf dem Jungfraujoch reduziert. Der Regressionskoeffizient der Höhengruppe war $b = 3,56$ g/Tag, derjenige der Kontrolltiere $b = 4,23$ g/Tag.

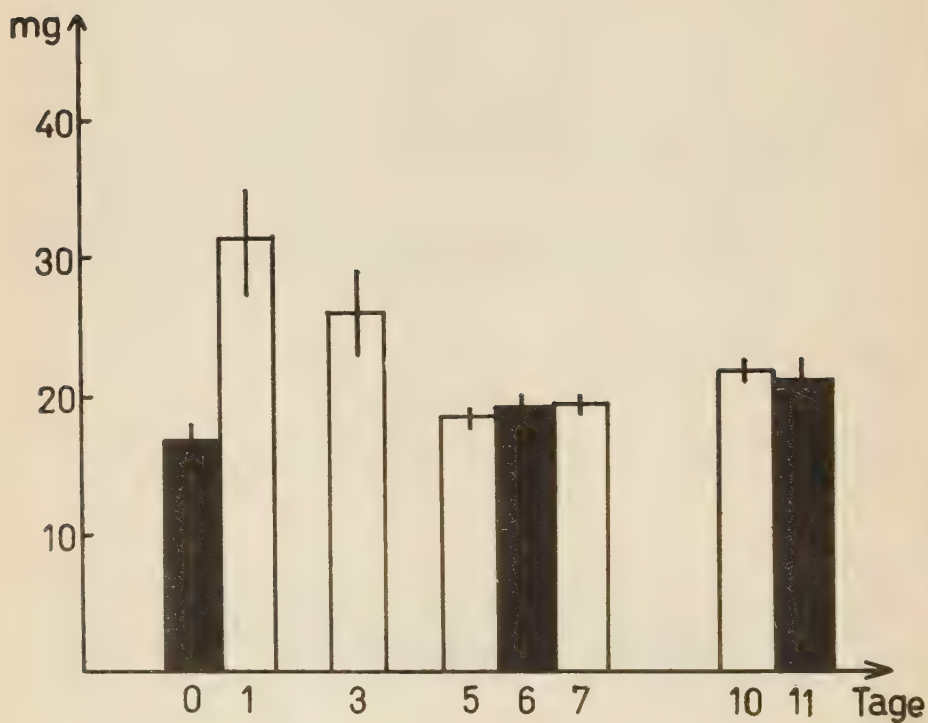
Das absolute Nebennierengewicht war 24 Stunden nach Ankunft auf dem Joch auf 190 % angestiegen ($p < 0,01$), verglichen mit 100 % der Kontrollen in Bern. Dieser anfängliche Anstieg betrug am 3. Tag noch 150 % ($p < 0,01$) und entsprach vom 5. Tag ab den Kontrollen.

Das relative Nebennierengewicht (mg Nebenniere/100 g Körpergewicht) war am 1. Tag auf 155 % angestiegen ($p < 0,01$) und war am 3. Tag wieder normal (Tab. 5, Fig. 1 und 2).

	Tag	1. Tag		3. Tag		5. Tag		7. Tag		10. Tag	
	Wert	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
Joch	Versuch	21,8	24,0	18,5	18,8	19,5	17,4	19,2	17,9	22,8	18,0
	1	<u>+1,7</u>	<u>+1,0</u>	<u>+1,0</u>	<u>+0,6</u>	<u>+0,8</u>	<u>+0,5</u>	<u>+0,4</u>	<u>+0,4</u>	<u>+0,6</u>	<u>+0,8</u>
	Versuch	45,2	51,3	35,3	47,6	17,1	21,7	19,3	22,9	20,2	19,3
	2	<u>+1,2</u>	<u>+1,0</u>	<u>+4,2</u>	0,8	<u>+0,5</u>	<u>+1,9</u>	<u>+0,7</u>	<u>+3,2</u>	<u>+0,7</u>	<u>+1,3</u>
	Versuch	31,2	34,6	25,8	20,1	18,4	19,8	19,3	19,9	21,5	18,6
	1+2	<u>+3,9</u>	<u>+4,7</u>	<u>+2,9</u>	<u>+6,6</u>	<u>+0,8</u>	<u>+1,2</u>	<u>+0,3</u>	<u>+1,5</u>	<u>+0,6</u>	<u>+0,8</u>
Bern	Versuch	16,9	20,0			18,8	18,7			22,8	21,8
	1	<u>+1,0</u>	<u>+0,5</u>			<u>+1,4</u>	<u>+0,6</u>			<u>+1,4</u>	<u>+0,6</u>
	Versuch	14,7	24,9			19,5	23,6			18,2	16,7
	2	<u>+1,7</u>	<u>+0,8</u>			<u>+1,0</u>	<u>+1,1</u>			<u>+2,0</u>	<u>+1,3</u>
	Versuch	16,5	22,4			19,1	20,6			21,0	20,3
	1+2	<u>+1,1</u>	<u>+2,7</u>			<u>+0,8</u>	<u>+1,0</u>			<u>+1,4</u>	<u>+1,1</u>

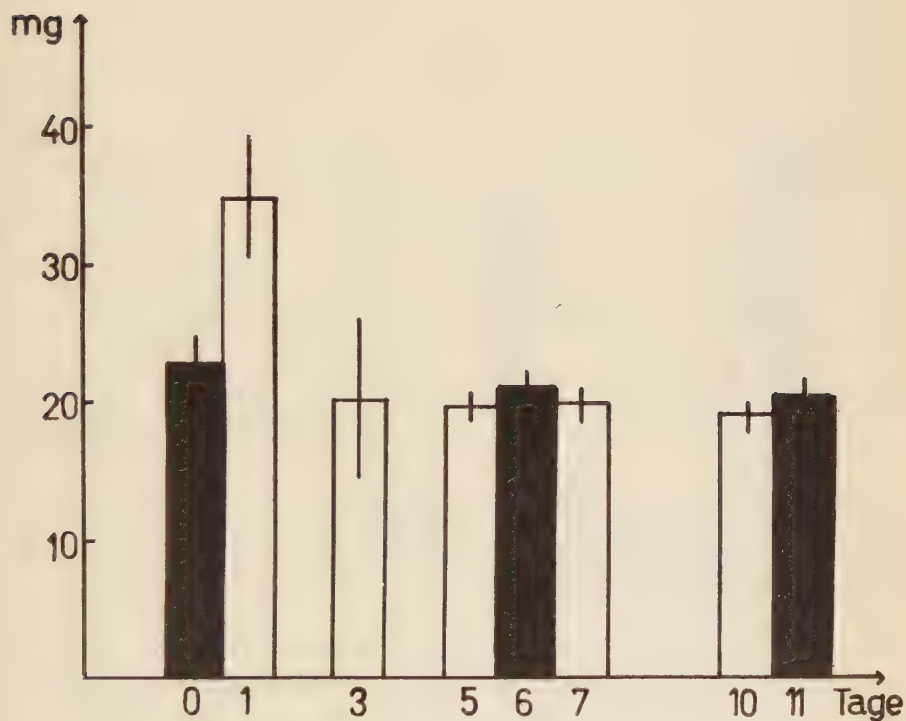
TABELLE 5:

Das absolute und relative Nebennierengewicht der Jochtiere und der Berner Kontrollen vom 1.-10. Tag bei Versuch 1, Versuch 2 und dem Mittel von 1 + 2.
Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.



FIGUR 1:

Das Nebennierengewicht in mg der jungen Tiere (Versuch 1 + 2) nach 10 Tagen Aufenthalt auf dem Jungfrauoch. Die Kontrollen schwarz dargestellt.



FIGUR 2:

Das relative Nebennierengewicht (mg Nebenniere pro 100 g Körpergewicht) der jungen Tiere (Versuch 1 + 2) nach 10 Tagen Aufenthalt auf dem Jungfrauoch. Die Berner Kontrollen schwarz dargestellt.

Das Thymusgewicht war während des Höhengaufenthalts unverändert (Tab. 8).

	Tag	1	3	5	7	10
Joch	Versuch 1	321 <u>+13,5</u>	322 <u>+27,5</u>	295 <u>+25,4</u>	321 <u>+28,2</u>	341 <u>+26,1</u>
	Versuch 2	255 <u>+24,9</u>	159 <u>+27,9</u>	256 <u>+15,8</u>	272 <u>+24,0</u>	302 <u>+26,1</u>
	Versuch 1+2	295 <u>+18,2</u>	263 <u>+31,2</u>	277 <u>+17,5</u>	302 <u>+25,5</u>	322 <u>+20,0</u>
Bern	Versuch 1	-		356 <u>+17,7</u>		331 <u>+36,6</u>
	Versuch 2	171 <u>+15,9</u>		204 <u>+11,4</u>		353 <u>+44,2</u>
	Versuch 1+2	-		298 <u>+29,0</u>		341 <u>+24,8</u>

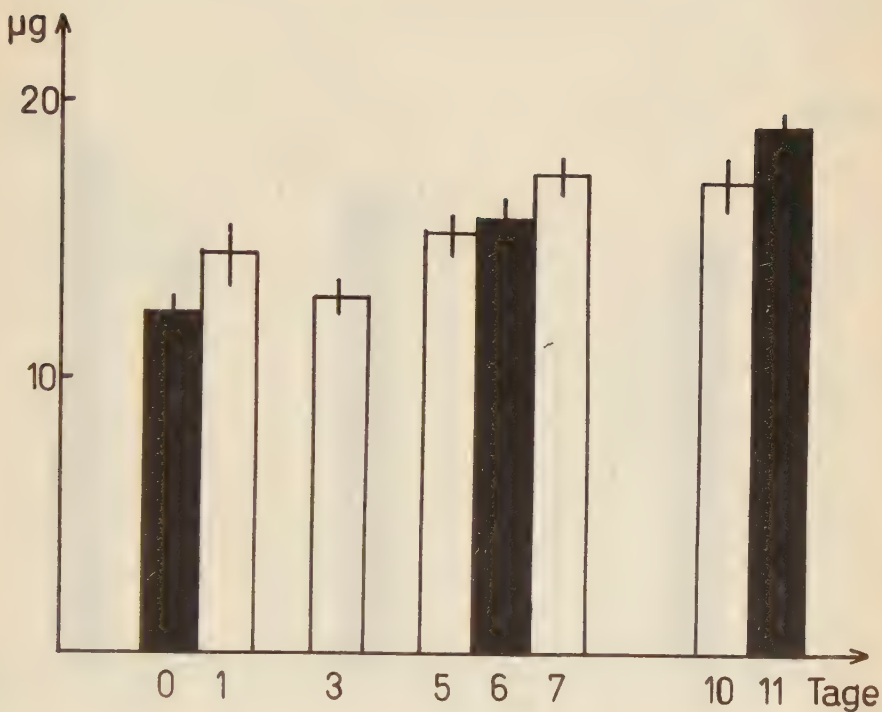
TABELLE 8:

Das Thymusgewicht in mg der Jochtiere und der Berner Kontrollen vom 1.-10. Tag bei Versuch 1, Versuch 2 und dem Mittel von 1 + 2. Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

Der Adrenalin- und Noradrenalingehalt der Nebennieren wurden getrennt zu bestimmen versucht. Es stellte sich jedoch heraus, dass der Noradrenalingehalt so niedrig war, dass er nicht korrekt gemessen werden konnte. Daher mussten wir diese Werte wegfallen lassen. Der absolute Adrenalingehalt war bei beiden Experimenten während des 10-tägigen Höhengaufenthalts unverändert-. Bezieht man den Adrenalingehalt auf 100 mg Nebenniere, so zeigt sich -Versuch 1 und 2 zusammengefasst- eine 48 %ige Adrenalinabnahme am 1. Tag ($p < 0,02$) und eine 29 %ige am 3. Tag ($p < 0,05$), verglichen mit den Kontrollwerten (100 %). (Tab. 6, Fig. 3 und 4).

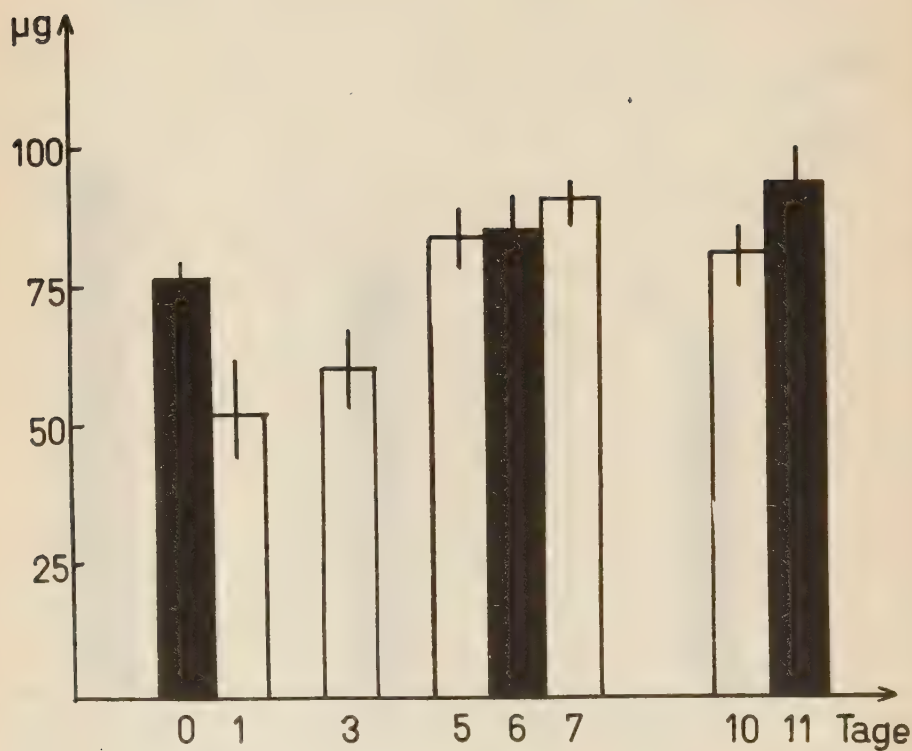
Bei Berechnung des Adrenalingehalts pro kg Körpergewicht ergab sich am 1. Tag eine 6 %ige, am 3. Tag eine 14 %ige und am 5. Tag eine 7 %ige, in keinem Fall signifikante Abnahme, im Vergleich zu den Berner Tieren (Tab. 7, Fig. 5).

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse gibt Figur 6.



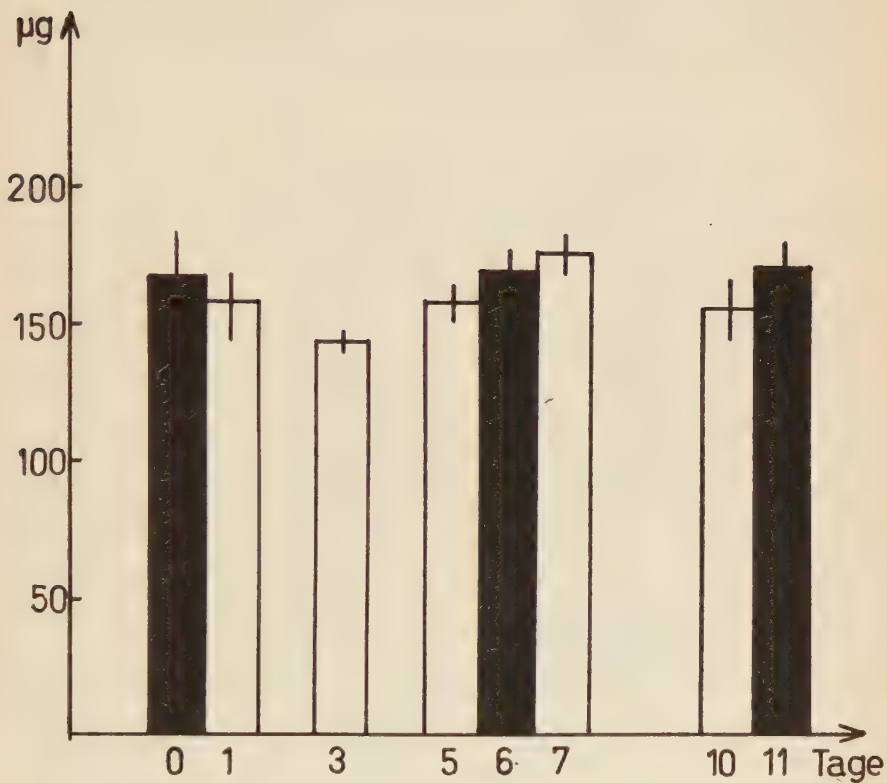
FIGUR 3:

Der absolute Adrenalingehalt (in μg) je Paar Nebennieren der jungen Tiere (Versuch 1 + 2) während des 10-tägigen Aufenthalts auf dem Jungfraujoch. Die Berner Kontrollen schwarz dargestellt.



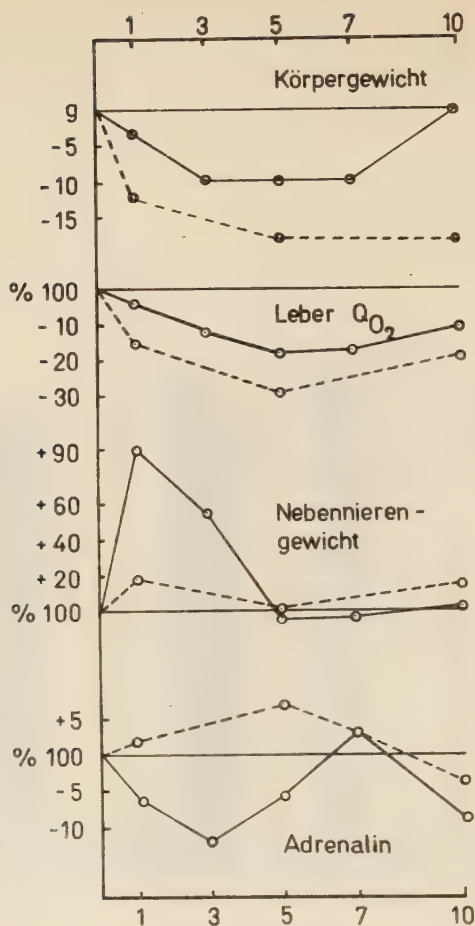
FIGUR 4:

Der Adrenalingehalt in μg pro 100 mg Nebennieren der jungen Tiere (Versuch 1 + 2) während des 10-tägigen Aufenthalts auf dem Jungfraujoch. Die Berner Kontrollen schwarz dargestellt.



FIGUR 5:

Der Adrenalingehalt in μg pro kg Körpergewicht der junge Tiere (Versuch 1 + 2) während des 10-tägigen Aufenthalts auf dem Jungfrauoch. Die Berner Kontrollen schwarz dargestellt.



FIGUR 6:

Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens von Körpergewicht, Sauerstoffumsatz in der Leber, Nebennierengewicht und Adrenalinhalt pro kg Körpergewicht bei jungen (Versuch 1 + 2) und alten (Versuch 3) männlichen Ratten des 10-tägigen Aufenthalts auf dem Jungfraujoch (3450 m), bezogen auf Kontrolltiere in Bern (540 m).

36-Tage alte männliche Ratten: —

322-Tage alte männliche Ratten: - - -

Nach: Weihe, W.H., Fed.Proc. 1966, im Druck

Um zu untersuchen, ob die Adrenalinabnahme auf dem Autotransport der Tiere beruhte, wurden einige nach einer einstündigen Fahrt nach Lauterbrunnen (800 m), der Bahnstation zum Jungfraujoch, getötet. Es wurde keine wesentliche Änderung des Adrenalingehalts gefunden. Die Nebennierengewichte waren etwas vermindert. Das bekräftigte die Annahme, dass Änderungen im Nebennierengewicht und Adrenalingehalt während des Jochaufenthalts auf der akuten Höhenexposition beruhen (Tab. 10).

	Tag	1. Tag		3. Tag		5. Tag		7. Tag		10. Tag	
	Wert	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
Joch	Versuch	14,9	65,8	15,0	75,7	17,7	90,0	19,0	97,7	17,5	76,3
	1	<u>+1,1</u>	<u>+6,8</u>	<u>+0,8</u>	<u>+5,0</u>	<u>+0,9</u>	<u>+7,7</u>	<u>+0,8</u>	<u>+2,8</u>	<u>+0,8</u>	<u>+4,6</u>
	Versuch	14,5	32,2	11,4	34,4	13,0	76,7	15,2	79,3	16,8	84,5
	2	<u>+1,5</u>	<u>+2,5</u>	<u>+0,4</u>	<u>+5,2</u>	<u>+0,6</u>	<u>+6,0</u>	<u>+0,8</u>	<u>+6,1</u>	<u>+1,9</u>	<u>+6,7</u>
	Versuch	14,7	52,4	13,0	59,8	15,3	83,2	17,5	90,3	17,2	80,0
	3	<u>+1,0</u>	<u>+8,0</u>	<u>+0,6</u>	<u>+7,7</u>	<u>+0,8</u>	<u>+5,2</u>	<u>+0,8</u>	<u>+4,0</u>	<u>+1,0</u>	<u>+5,6</u>
Bern	Versuch	12,7	70,0			14,7	77,8			19,2	86,1
	1	<u>+0,6</u>	<u>+1,9</u>			<u>+0,7</u>	<u>+4,9</u>			0,7	<u>+5,3</u>
	Versuch	11,9	82,5			17,5	89,8			18,9	107,6
	2	<u>+1,0</u>	<u>+6,0</u>			1,8	<u>+7,5</u>			0,9	<u>+13,6</u>
	Versuch	12,4	76,3			15,8	84,3			19,1	92,7
	1+2	<u>+0,6</u>	<u>+3,8</u>			<u>+0,8</u>	<u>+4,1</u>			<u>+0,6</u>	<u>+6,1</u>

TABELLE 6:

Der absolute und relative Adrenalingehalt der Nebennieren bei den Jochtieren und den Berner Kontrollen vom 1. -10. Tag bei Versuch 1, Versuch 2 und dem Mittel von 1 + 2. Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

Der absolute Adrenalinwert in μg , der relative in μg pro 100 mg Nebenniere.

	Tag	1	3	5	7	10
Joch	Versuch	139,2	140,6	154,7	175,1	137,3
	1	$\pm 9,3$	$\pm 3,3$	$\pm 10,2$	$\pm 6,4$	$\pm 10,9$
	Versuch	165,1	150,0	165,1	178,4	180,6
	2	$\pm 16,0$	$\pm 2,4$	$\pm 3,1$	$\pm 10,8$	$\pm 11,6$
	Versuch	157,8	144,2	158,8	176,1	156,0
	1+2	$\pm 15,0$	$\pm 3,5$	$\pm 6,1$	$\pm 8,0$	$\pm 11,2$
Bern	Versuch	138,2		142,1		182,5
	1	$\pm 5,6$		$\pm 8,3$		$\pm 7,5$
	Versuch	204,4		209,0		176,4
	2	$\pm 21,4$		$\pm 13,9$		$\pm 11,4$
	Versuch	167,4		169,3		171,0
	1+2	$\pm 15,0$		$\pm 11,6$		$\pm 10,2$

TABELLE 7:

Der Adrenaliningehalt in μg auf 1000 g Körpergewicht bezogen bei den Jochtieren und den Berner Kontrollen vom 1.-10. Tag bei Versuch 1, Versuch 2 und dem Mittel von 1 + 2. Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

Ort	Nebennieren abs. (mg)	Thymus (mg)	Adrenalin abs. (μg)	Adrenalin relativ	Sm.
Lauterbrunnen	$17,4 \pm 0,3$	$248 \pm 27,2$	$11,6 \pm 0,4$	$66,2 \pm 3,0$	6
Bern	$21,3 \pm 0,6$	$318 \pm 30,8$	$11,9 \pm 0,1$	$56,4 \pm 2,4$	7

TABELLE 10:

Transport nach Lauterbrunnen (Versuch 4): Werte des Nebennierengewichts, des Thymusgewichts, des absoluten und relativen Adrenaliningehalts der Nebennieren, und der Zahl der Tiere. Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

2) ALTE RATTEN (11 Monate alt)

In einem zusätzlichen Experiment wurden alte Ratten untersucht (Versuch 3). Diese Tiere waren schon zu Experimenten anderer Art benutzt worden und dreimal für verschieden lange Zeiträume auf dem Joch gewesen. Sie verloren während der 10-tägigen Beobachtungszeit an Gewicht. Das Nebennierengewicht war am 5. Tag vermindert ($p < 0,05$), der Adrenaliningehalt pro kg Körpergewicht am gleichen Tag erhöht ($p < 0,01$ (Tab. 9, Fig. 6).

	Tag	1		5		10	
	Ort	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
Gewicht	Joch	532		488		515	
		<u>+24,0</u>		<u>+28,8</u>		<u>+17,5</u>	
	Bern	523				539	
		<u>+32,3</u>				<u>+18,5</u>	
Nebennieren	Joch	58,3	8,3	49,3	10,7	57,2	11,2
		<u>+6,0</u>	<u>+0,4</u>	<u>+4,2</u>	<u>+0,7</u>	<u>+3,3</u>	<u>+0,8</u>
	Bern	49,1	8,9	67,5	12,5	-	-
		<u>+5,2</u>	<u>+1,3</u>	<u>+2,5</u>	<u>+0,6</u>		
Adrenalin	Joch	149,7	251,9	122,5	249,0	140,2	246,0
		<u>+5,6</u>	<u>+20,0</u>	<u>+8,2</u>	<u>+27,5</u>	<u>+5,2</u>	<u>+21,2</u>
	Bern	120,4	252,3	93,5	138,0	-	-
		<u>+7,5</u>	<u>+33,3</u>	<u>+7,4</u>	<u>+16,3</u>		
Thymus	Joch	275		272			
		<u>+27,0</u>		<u>+41,2</u>		-	-
	Bern	230		232			
		<u>+35,0</u>		<u>+52,2</u>			

TABELLE 9:

Versuch 3 (alte Tiere): Körpergewicht (g), Nebennierengewicht (mg), Adrenaliningehalt der Nebennieren (μg), Thymusgewicht (mg), relatives Nebennierengewicht (mg NN pro 100 g Körpergewicht), relativer Adrenaliningehalt (μg pro 100 mg NN) der Jochtiere und der Berner Kontrollen. Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

3) VERSUCH 5: in einem weiteren Experiment wurden 5 Monate alte weibliche Ratten nach 3 Wochen Aufenthalt auf dem Jungfrauoch untersucht. Im Nebennierengewicht wurde kein Unterschied zu den Kontrollen gefunden, aber ein etwas höherer Adrenalinegehalt, der nicht signifikant war (Tab.11).

	Ort	abs.	rel.
Gewicht	Joch	296 $\pm$ 10,6	--
	Bern	316 $\pm$ 7,8	--
Thymus	Joch	304 $\pm$ 39,7	--
	Bern	338 $\pm$ 29,4	--
Nebennieren	Joch	63,4 $\pm$ 1,9	22,3 $\pm$ 1,2
	Bern	66,8 $\pm$ 2,1	20,1 $\pm$ 1,1
Adrenalin	Joch	71,0 $\pm$ 3,3	115,2 $\pm$ 5,2
	Bern	61,8 $\pm$ 6,1	98,5 $\pm$ 7,1

TABELLE 11:

Versuch 5; 5 Monate alte weibliche Ratten nach 3 Wochen Jochaufenthalt und Kontrollgruppe. Körpergewicht (g), Thymus (mg), absolute und relative Adrenalinwerte und Nebennierengewichte. Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

	Männchen			Weibchen		
	Temp.	abs.	rel.	Temp.	abs.	rel.
Nebennieren	15°	30,9 $\pm$ 1,2	20,7 $\pm$ 1,3	7°	45,4 $\pm$ 1,4	25,8 $\pm$ 0,8
	28°	28,1 $\pm$ 1,0	14,1 $\pm$ 0,6	30°	41,1 $\pm$ 3,2	22,1 $\pm$ 1,6
Adrenalin	15°	28,9 $\pm$ 1,2	193 $\pm$ 11,2	7°	34,6 $\pm$ 2,3	206 $\pm$ 9,9
	28°	27,2 $\pm$ 1,9	138 $\pm$ 9,8	30°	34,2 $\pm$ 2,5	183 $\pm$ 11,2
Thymus	15°	377 $\pm$ 46,2		7°	472 $\pm$ 31,3	
	28°	539 $\pm$ 48,4		30°	521 $\pm$ 36,9	
	15°	166 $\pm$ 8,1		7°	177 $\pm$ 2,2	
	28°	190 $\pm$ 6,1		30°	189 $\pm$ 6,7	

TABELLE 12:

Versuch 6: Männliche und weibliche Ratten mittleren Alters nach 6 Wochen Aufenthalt auf dem Jungfrauoch bei verschiedenen Temperaturen. Absolutes Nebennierengewicht (mg), relatives NN-Gewicht (mg/100 g Körpergewicht), absoluter Adrenalinegehalt der Nebennieren (μ g), relativer Adrenalinegehalt (μ g pro kg Körpergewicht), Thymus- und Körpergewicht (mg bzw. g). Mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwerts.

4) VERSUCH 6: warm- und kaltakklimatisierte Ratten (100 Tage alt). Die Wirkung der Akklimatisation an verschiedene Umgebungstemperaturen wurde an 100 Tage alten männlichen und weiblichen Ratten nach 6 Wochen Aufenthalt auf dem Jungfrauoch untersucht. Es wurde ein signifikant höherer Adrenalingehalt pro kg Körpergewicht bei den männlichen Tieren gefunden ($p < 0,01$). Ein Unterschied war auch bei den weiblichen Tieren vorhanden, der aber nicht signifikant war, obwohl die Temperaturdifferenz zwischen der kalten und der warmgehaltenen Gruppe um 10°C grösser war als bei den männlichen Tieren (Tab.12).

D) D I S K U S S I O N

Das Gewicht der Nebennieren beträgt bei den jungen Tieren 0,03 % des Körpergewichtes und sinkt bei den alten auf 0,01 %. HARTMANN (1923) fand ähnliche Werte und erklärte sie mit der allgemeinen Altersinvolution der Organe. Das von DONALDSON (1924) bei Weibchen erhöht gefundene Nebennierengewicht können wir bestätigen.

Die Grösse der Nebennieren erreichte bei den jungen Tieren nach 2-3 Tagen Höhengaufenthalt ihr Maximum und entsprach vom 5. Tag ab den Kontrollwerten. Kann diese Normalisierung als Zeichen einer abgeschlossenen Akklimatisationsphase gewertet werden? Diese geht mit erheblicher Hypertrophie der Nebennierenrinde, besonders der Zona fasciculata, einher, welche mit Erreichen der Akklimatisation wieder verschwindet (HEROUX und HART, 1954). Die Akklimatisationsperiode an Kälte dauert bei Ratten mindestens zwei Wochen (SELLERS, REICHMANN und THOMAS, 1951), an Wärme ebenfalls 2-3 Wochen (BEATTIE und CHAMBERS, 1953). Ob dann die Akklimatisation an die Höhe nach 3-5 Tagen abgeschlossen sein kann, wie unser Befund es andeutet, erscheint fraglich. Dafür spricht, dass zu diesem Zeitpunkt bei jungen Tieren die in den ersten Tagen verminderte Futteraufnahme wieder normal ist (WEIHE 1964) und die Zahl der Erythrozyten im Blut Maximalwerte erreicht hat (TIMARAS). DALTON (1943/44) stellte maximale Grössenzunahme der Nebennieren unter erniedrigtem atmosphärischen Druck erst nach 6 Wochen fest. Hierbei wurden die Ratten aber mit Unterbrechungen unter hypoxischen Bedingungen gehalten, sodass sie keine Gelegenheit zu frühzeitiger Akklimatisation fanden.

Keine Einigkeit besteht darüber, ob bei Vergrößerung der Nebennieren in der Akklimatisationsphase an Höhe oder Kälte die Hypertrophie von Mark oder Rinde überwiegt, ja ob das Mark überhaupt eine Substanzvermehrung aufweist. HEROUX (1960) fand in histologischen Untersuchungen, dass die Gewichtszunahme der Nebennieren nach langdauernder Kälteexposition ausschliesslich die Zona fasciculata betrifft (NNR). MORIN (1946) und SCHAEFFER (1946) stellten unabhängig voneinander fest, dass nach langer Kälteexposition nicht nur die Nebennierenrinde, sondern auch das -mark hypertrophiert. LANGLEY und CLARKE (1942) konnten die auf Luftdruckerniedrigung nach zwei bis drei Tagen sich einstellende Vergrößerung der Nebennieren durch Rindenextraktgaben verhindern. Im vorliegenden Experiment ist in den normalen Nebennieren der Kontrollen und den nahezu doppelt so schweren der höhenexponierten Tiere der absolute Adrenalingehalt gleich. Dies kann zwei Ursachen haben: entweder geht die Nebennierenvergrößerung allein auf Kosten der Rinde und das Mark zeigt keine nachweisbare Reaktion auf den Höhenreiz in Form einer gesteigerten Aktivität. Die andere Möglichkeit ist, dass auch Markvergrößerung eintritt, bei gleichzeitig gesteigerter Adrenalinausschüttung ins Blut, so dass der Adrenalingehalt der Nebennieren im Endeffekt gleichbleibt. Adrenalin steigert aber den Sauerstoffumsatz im Gewebe (GOLLWITZER-MEIER und WITZLER 1952, SKARIN 1962), der in diesem Fall gesteigerter Adrenalinausschüttung nachweisbar sein müsste. Die Untersuchung der Leber der Tiere, als des zentralen Organs im intermediären Stoffwechsel, zeigte aber eine Herabsetzung des Sauerstoffumsatzes im Vergleich zu den Kontrollen (KIKUCHI und WEIHE 1964). Dieser Befund macht es wahrscheinlich, dass die Steigerung des Nebennierengewichts auf einer Hypertrophie der Rinde beruht. Dafür sprechen auch die oben erwähnte Tatsache, dass Gaben von Rindenextrakt höhenexpositionsbedingte Nebennierenvergrößerung verhindern (LANGLEY und CLARKE 1942) und ein Bericht von DE BIAS (1962), wonach die Überlebenszeit höhenexponierter adrenektomierter Ratten durch Cortisongaben verdreifacht wird.

Die Nebennierenrinde produziert ganz überwiegend Gluco- und Mineralocorticoide, und eine Vergrößerung der Nebenniere sagt nichts über ihren Gehalt an Katecholaminen aus. Daher ist auch die Bildung der Relation "Adrenalin pro mg Nebenniere" für die Beurteilung der Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere von keinem Aussagewert, da die Bezugsgrösse stärkere Schwankungen aufweist, als der zu untersuchende Wert selbst. Wir betrachten daher hauptsächlich die Beziehung "Adrenalin pro kg Körpergewicht".

Die Ausscheidung der Katecholamine in den Harn konnte nicht untersucht werden. Um dennoch zu einer Teileinsicht in die Aktivität der Nebennierenmarkhormonsekretion zu kommen, wurde der Nebennierenkatecholamingehalt bei voll an die Höhe und verschiedene Umgebungstemperaturen akklimatisierten Ratten untersucht. Damit sollte eine Vergleichsbasis für die Ergebnisse bei Tie-

ren in der Akklimatisationsphase geschaffen werden. Nach DESMARAIS und DUGAL (1951), MOORE, CALVERT und BRODY (1961) und LEDUC (1961) ist der Katecholamingehalt der Nebennieren, vorwiegend der Noradrenalingehalt bei kaltakklimatisierten Tieren signifikant höher als bei warm-akklimatisierten. Diese Beobachtungen konnten bei unseren nach 6 Wochen an die Höhe vollakklimatisierten jungen Tieren bestätigt werden. Die Unterschiede waren bei den Weibchen trotz grösserer Temperaturdifferenz (23°C) nicht so ausgeprägt wie bei den Männchen mit geringerer Temperaturdifferenz (13°C). Eine Erklärung dafür kann nicht gegeben werden. Es mag daran liegen, dass bei Weibchen der Katecholamingehalt der Nebennieren ohnehin erheblich höher ist als bei Männchen, und auch die Nebennieren grösser sind (HÖKFELT 1951) und daher keine wesentliche Steigerung möglich ist.

Da im Zustand der Akklimatisation ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht ist, erkennbar daran, dass die Kältetiere normales Wachstum bei hohem Futterverbrauch zeigten, kann angenommen werden, dass der erhöhte Adrenalin-gehalt der Nebennieren Ausdruck vermehrter Adrenalinbildung und Sekretion ist. Zwar wird der Hauptteil der kalorigen Wirkung der Katecholamine dem Noradrenalin zugeschrieben (SELLERS und SCHÖNBAUM 1963), doch ist die Ausscheidung und damit die Bildung und Sekretion der Gesamtkatecholamine und damit auch von Adrenalin bei niedriger Umgebungstemperatur erhöht (LEDUC, 1961).

Mit Hinweis auf diese Befunde, dass erhöhte Sekretion mit erhöhtem Katecholamingehalt der Nebennieren einhergeht, ist der Befund bei den jungen, nicht höhenakklimatisierten Tieren bei konstanter Temperatur während der ersten 10 Tage in der Höhe so zu erklären, dass eine geringe Sekretionssteigerung bestand, die innerhalb drei Tagen durch gesteigerte Neubildung ausgeglichen wurde. Es ist aus Depletierungsversuchen nach Insulin oder Splanchnikusnerv-Reizung bekannt, dass die Depletierung bei starken Reizen viel intensiver sein kann und die Auffüllung der Nebennierenspeicher nach Fortfall des Reizes mehrere Tage dauert (GADDUM und HOLZBAUER, 1957).

Der Befund regt zu der Überlegung an, ob in Hypoxie, besonders unmittelbar nach Übergang in andere atmosphärische Bedingungen eine vermehrte Adrenalinsekretion überhaupt zu erwarten ist, solange andere Reize ausgeschaltet werden können. Die Katecholamine erhöhen durch ihre kalorogene Wirkung den Sauerstoffbedarf des Gewebes (SKARIN, 1962). Wie schon oben erwähnt, hatten die Messungen der Atmung von Schnitten der Lebern der gleichen Tiere dieser Versuche in der Warburg-Apparatur ergeben, dass der Sauerstoffquotient nach 3-5 Tagen bei den jungen Tieren 19 % und bei den alten Tieren 30 % unter den Kontrollwerten lag (KIKUCHI und WEIHE, 1964) (Fig. 5). Ein vermehrter Sauerstoffbedarf ist im Stadium der Anpassung an die Hypoxie für den Organismus eine zusätzliche Belastung, obwohl auf der anderen Seite

die alveoläre O_2 -Diffusion (KREUZER, 1964) und die Herzleistung (EVONUK und HANNON, 1963) verbessert wird. Diese günstigen Wirkungen werden durch kleine Katecholamindosen ausgelöst und sind wahrscheinlich an eine Umstimmung der Empfindlichkeit des Organismus gebunden (SELLERS und SCHÖNBAUM, 1963). Die geringe Katecholamindepletierung bei den jungen Tieren, die in unseren Versuchen in den ersten Tagen in der Höhe beobachtet wurde, lässt sich damit erklären. Deshalb ist bei unveränderten Lebensbedingungen und mässiger Höhenexposition innerhalb der Toleranzgrenzen nicht mit einer erhöhten Katecholaminsekretion in der Hypoxie zu rechnen.

Erst Kältebelastung oder andere Belastungen wie Arbeit und Erregung bei Hypoxie können die Katecholaminsekretion aus den Nebennieren und den Nervenendigungen übermässig anregen. Wie aus Blockierungsversuchen der Nebenniere bekannt ist, stammt das vermehrt ausgeschiedene Noradrenalin bei Kälte vorwiegend von den Nervenendigungen des sympathischen Nervensystems (LEDUC, 1961). Die verlängerten Anpassungsperioden von Ratten bei gleichzeitigem Temperaturwechsel mit der Höhenexposition (WEIHE, 1965 b) und die verkürzten Anpassungsperioden von Ratten, die körperlich trainiert waren (WEIHE, 1965 c) mögen ein Hinweis dafür sein, dass forcierte Änderung der Katecholaminsekretion bei Temperaturwechsel für die Höhenakklimatisation hinderlich ist, während Änderung der Katecholaminempfindlichkeit (Training) dafür günstig ist. In weiteren Untersuchungen muss daher die Katecholaminsekretion in der Höhe mit der Umgebungstemperatur und Verhaltensweise der Versuchsobjekte vor Beginn und während des Experiments korreliert werden.

E) S C H L U S S B E M E R K U N G

Die hier besprochene experimentelle Untersuchung hat gezeigt, dass Ratten auf die von einer stark veränderten Umwelt ausgehenden Reize mit Variationen des hormonellen Geschehens, hier dargestellt an Schwankungen der Katecholaminausschüttung aus den Nebennieren, antworten. Die Frage, ob der menschliche Organismus gleichartig oder ähnlich reagiert, ist damit noch nicht beantwortet. Dennoch darf man dem Ergebnis der Untersuchung wohl eine verallgemeinernde und auch den Menschen einbeziehende Deutung geben: Reize, die von der jeweiligen physikalischen Umwelt auf lebende Organismen ausgeübt

werden, stellen an diese Anpassungsforderungen. Dadurch wird ein sehr komplizierter, aber zweifellos in höchstem Masse zweckgerichteter Reiz-Reaktions-Mechanismus ausgelöst, bzw. in Gang gehalten. Die Erfüllung von Anpassungs-forderungen bei erheblich veränderten Umweltreizen kann man als "Akklima-tisation" auffassen, ohne damit jedoch eigentlich anzugeben, was alles an physiologischen- und beim Menschen auch psychologischen- Vorgängen sich hinter diesem Begriff verbirgt. Neben den bereits längst bekannten, aber auch heute noch nicht befriedigend gelösten Problemen der Abhängigkeit des Men-schen von seiner physikalischen Umwelt stellt die technische Entwicklung die Wissenschaft heute vor eine Fülle zusätzlicher Aufgaben, die sich schon nicht mehr auf die Akklimatisation an die im stundenschnellen Flug gewechselten Kontinente beschränken, sondern bereits höchst aktuell als Raumfahrtmedizin in ausserirdische Räume weisen.

F) Z U S A M M E N F A S S U N G

Bisherige Untersuchungen über den Einfluss von Höhe und Kälte auf den Kate-cholamingehalt der Nebennieren zeigen keine einheitlichen Ergebnisse. In vorliegender Untersuchung werden Befunde an männlichen und weiblichen Ratten verschiedener Altersgruppen angegeben, die unter mässiger Höhen-exposition auf dem Jungfrauoch (3450 m) z.T. unter sonst normalen Lebens-bedingungen, z.T. nach vorangegangener Kälteakklimatisation erhoben wur-den. Die Ergebnisse werden mit Befunden an Kontrolltieren in Bern (540 m) und auf dem Jungfrauoch verglichen.

Ergebnisse:

- 1) Alte Tiere (12 Monate alt) verloren während eines zehntägigen Auf-enthalts in der Höhe gegenüber den Kontrolltieren an Gewicht. Die Ne-bennieren und Adrenalinwerte entsprachen denen der Kontrolltiere.
- 2) Junge Tiere (1 Monat alt) zeigten einen gegenüber den Kontrolltie-rern reduzierten täglichen Gewichtszuwachs. Das Gewicht der Nebennie-ren wuchs während der ersten drei Tage stark an, danach entsprach es dem der Kontrolltiere. Diese Gewichtszunahme beruht auf einer Hyper-trophie der Nebennierenrinde.
- 3) Die Bestimmung des Noradrenalingehalts der Nebennieren stiess wegen

des geringen Anteils auf methodische Schwierigkeiten, sodass die erhaltenen Werte als unbrauchbar fallengelassen werden mussten.

- 4) Der absolute Adrenalingehalt der Nebennieren sowie der auf 1 kg Körpergewicht bezogene Adrenalingehalt entsprachen sowohl bei 1 Monat alten wie auch bei 3 Monate alten Tieren auch bei einer Variation der Höhenexposition zwischen einer und sechs Wochen immer den Kontrollwerten. Bezogen auf 100 mg Nebennierengewicht war bei den höhenexponierten Tieren der Adrenalingehalt während der ersten drei Tage verringert (Siehe jedoch Punkt 2).
- 5) Nach sechswöchiger Kälteakklimatisation ($7-15^{\circ}\text{C}$) in 3450 m zeigten die drei Monate alten männlichen Tiere eine Steigerung des Adrenalingehalts pro kg Körpergewicht, welche gegenüber den gleichfalls höhen- aber nicht kälteexponierten Kontrolltieren signifikant war. Bei den weiblichen kälteexponierten Tieren war der Adrenalingehalt pro kg Körpergewicht gleichfalls erhöht, überschritt aber die Signifikanzgrenze nicht.

Insgesamt lassen die eigenen und die zitierten Ergebnisse folgende Deutung physiologischer Zusammenhänge zu:

- 1) Erhöhter Adrenalingehalt der Nebennieren -absolut oder pro kg Körpergewicht- ist Ausdruck vermehrter Adrenalinproduktion und -sekretion, erhöhten Umsatzes. Mässige Steigerung des Umsatzes erhöht die Adrenalinempfindlichkeit des Organismus, bessert die alveoläre Sauerstoffdiffusion und die Herzleistung. Hochgradig gesteigerter Adrenalinumsatz wirkt kalorigenetisch und erhöht den Sauerstoffverbrauch.
- 2) Starke Adrenalinausschüttung in Hypoxie bedeutet erhöhten Sauerstoffbedarf des Organismus bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck, also gesteigerte Belastung des ohnehin vermehrt in Anspruch genommenen Respirations- und Herz-Kreislaufsystems.
- 3) Verstärkte Ausschüttung von Adrenalin unter hypoxischen Bedingungen erfolgt nur bei zusätzlicher Belastung des Organismus durch Kälte, Erregung, Arbeit u. ä.
- 4) Mässige Höhenexposition allein bei im übrigen unveränderten Lebensbedingungen führen nicht zu erhöhter Adrenalinsekretion.

G. L I T E R A T U R

- Bachmann R. 1954: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, S.510
- Beattie, J. and Chambers, R.D. 1953:
Oxygen consumption in heat adapted animals.
Quart. J. exp. Physiol. 38, 55-60
- Binet, L. et Lanxade, J. 1936:
Soc. Biol. (Paris) 122, 1011-12.
Taux d'adrenaline dans les capsules surrenales chez les chiens soumis a la depression barometrique.
- Cunningham, W.L., Becker, E.J. and Kreuzer, F. 1965;
J. appl. Physiol., Vol. 20, Nr. 4., 607-10.
Catecholamines in plasma and urine at high altitude.
- Dalton, A.J. 1943/44: J. Nat. Canc. Inst. 4, 527-36. Changes in the adrenal glands of rats following exposure to lowered oxygen tension.
- Debias, D.A. 1962: Am. J. Physiol. 203, 818-20. Hormonal factors in the rats tolerance to altitude.
- Desmarais, A. and Dugal, L.P. 1951:
Canad. J. med. Sci. 29, 90-99. Circulation peripherique et teneur des surrenales en adrenaline et en arterenol (noradrenaline) chez le rat blanc expose au froid.
- Donaldson, H. H. 1924: Memoirs of the Wistar Inst. Nr. 6, Philadelphia 1924.
The rat: references tables and data.
- Emerson, G. A. and van Lière, E. J. 1938:
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 38, 500-03. Adrenin content of adrenals of cats subjected to anoxia.
- Euler, U. S. von and Floding, I. 1955:
Acta physiol. scand. 33, suppl. 118, 45-56.
A fluormetric micromethod for differential estimation of adrenaline and noradrenaline.

- Evonuk, E. and Hannon, J. P. 1963:
Fed. Proc. 22, 911-16. Cardiovascular and pulmonary effects of noradrenaline in the cold-acclimatized rat.
- Gaddum, J. H. and Holzbauer, M. 1957:
Vitamines and Hormones 15, 151-203. Adrenaline and Noradrenaline.
- Gollwitzer-Meier, K. und Witzler, E. 1952:
Arch. f. d. ges. Physiol. 255, 469-75. Die Wirkung von 1-Noradrenalin auf die Energetik und die Dynamik des Warmblüterherzens.
- Hartmann, F. A. 1923: Am. J. Physiol. 64, 1-34. Conditions determining adrenal secretion.
- Heroux, O. and Hart, J. S. 1954:
Am. J. Physiol. 178, 453-6. Cold acclimation and adrenal cortical activity as measured by eosinophil levels.
- Heroux, O. 1960: Fed. Proc. 10, part 2, suppl. 2, 32-5. Adjustments of the adrenal cortex during cold acclimation.
- Hökfelt, B. 1951: Acta physiol. scand. 25, suppl. 92. Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues.
- Kikuchi, M. und Weihe, W. H. 1964:
Experientia 20, 704-09. Der Sauerstoffumsatz der Leber von Ratten während der Höhenakklimatisation.
- Kreuter, F. 1964: Pergamon Press, Oxford, London, New York. 225-32. The Physiological Effects of high Altitude. W. H. Weihe (ed.). Possible role of catecholamines in alveolar-arterial oxygen gradient at altitude.
- Langley, L. L. and Clarke, R. W. 1942:
Yale J. Biol. a. Med. 14, 529-46. The relation of adrenal cortex to low atmospheric pressure.
- Lauber, K. 1964: Z. klin. Chem., (Berlin), 2, 76-79. Eine vereinfachte Methode zur Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn.
- Leduc, J. 1961: Acta physiol. scand. 53, suppl. 183. Catecholamin-production and release in exposure and acclimation to cold.

- van Liere, E.J. and Stickney, J. C. 1963:
Hypoxia, Introduction.
- Moore, K.E., Calvert, D.N. and Brody, T.M. 1961:
Proc. Soc. exp. Biol. (New York), 106, 816-18.
Tissue catecholamin content of cold-acclimatized rats.
- Morin, G. 1946: Rev. canad. Biol. 5, 121-34. Medullo-surrenale et regulation thermique. Action calorigene de l'adrenaline. Demonstation; signification.
- Pace, N., Griswold, R.L. and Grunbaum, B.W. 1964:
Fed. Proc. 23, 521, (abstract No. 2516). Increase in urinary norepinephrine excretion during 14 days sojourn at 3800 m elevation.
- Peyrin, L., Cier, J.F. and Flandrois, R. 1964:
Rev. Med. Aeronautique 3, 25-7. Effect of altitude on urinary excretion of catecholamines in man.
- Pomerat, G.R. and Horvath, S.M. 1942:
Am. Soc. Zool. Anat. Rec. 84, 486. The effect of high altitude upon the pituitary and adrenals of the white rat.
- Raab, W. 1943: J. Aviat. Med. 14, 284. Adrenaline content of adrenals of rats following exposure to lowered oxygen tension.
- Schaeffer, G. 1946: Bull. Acad. Med. (Paris), 130, 587-90. Les facteurs hormonaux intervenant dans la regulation chimique de la temperature des homeothermes.
- Sellers, E.H., Reichmann, S. and Thomas, N. 1951:
Am. J. Physiol. 167, 644-50. Acclimatization to cold; natural and artificial.
- Sellers, E.H. and Schönbaum, E. 1963:
Fed. Proc. 22, 909-10. Catecholamines in acclimation to cold; Historical surv.
- Skarin, A.T. 1962: Am. J. Physiol. 203, 49. Adrenaline and oxygen consumption.

- Timaras, P.: Department of Physiology, Berkeley, Pers. Mittlg.
(Arbeit Kikuchi und Weihe, s.o.)
- a) Weihe, W. H. und Timiras, P. S. 1964:
Comparison of Growth and development of the rat at
hingh altitude and at sea level. In: The Physiological
Effects of Hingh Altitude. W. H. Weihe (ed.), Pergamon
Press, Oxford, 21-31.
- b) Weihe, W. H. 1965: The effect of ambient air temperature on the acclima-
tization of rats to hingh altitude. In: Biometerology II,
S. W. Tromp and W. H. Weihe (ed.), Pergamon Press,
Oxford.
- c) Weihe, W. H. 1966: The influence of age, physical activity and ambient
temperature on acclimatization of rats to hingh altitude.
Fed. Proc. im Druck.

Die Arbeit wurde ermöglicht über die Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften in Zusammenarbeit der Hochalpinen Forschungsstation Jungfrauoch mit dem Balneologischen Institut der Universität München, dessen Direktor Herrn Prof. Dr. med. H. von Braunbehrens ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danke. Für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Physiologischen Institut, Hallerianum, der Universität Bern und an der Hochalpinen Forschungsstation Jungfrauoch möchte ich Herrn Prof. Dr. med. A. von Muralt nochmals danken. Herrn Dr. W. H. Weihe gehört mein besonderer Dank für die geistige Leitung beim Durchführen der Experimente und beim Entstehen der Arbeit. Herrn Dipl. Phys. K. Dirnagl danke ich für wertvolle Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit, Herrn Dr. K. Lauber für die Hilfe bei der Bestimmung der Katecholamine und Herrn Dr. Loosli für die Überlassung eines Teils der Versuchstiere.

LEBENS LAUF

Am 11.5.1940 wurde ich, Uwe Georg Unkhür, in Bad Wildungen geboren, als Sohn des damaligen Reg.Rats Dr. Hans Ungeheuer und seiner Frau Sofie, geb.Eberhardt. Von 1950-59 besuchte ich die Oberrealschule Bad Tölz, Anschliessend absolvierte ich den Grundwehrdienst bei der Luftwaffe und ging als Fähnrich d.R. ab. Von 1960-66 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizin. Durch die wissenschaftliche Tätigkeit meines Vaters auf dem Gebiet der Bioklimatologie angeregt, interessierte ich mich für die Einflüsse der physikalischen Umwelt auf den lebenden Organismus. Daraus ergab sich für mich die Gelegenheit in der Arbeitsgemeinschaft der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften und des Balneologischen Instituts der Universität München vorliegende Untersuchungen durchzuführen.

